

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrPHOSLO®
(Acétate de calcium)

Comprimés oraux, 667 mg

Chélateur des phosphates

Fabriqué pour:
Fresenius Medical Care North America
920 Winter Street
Waltham, MA, USA
02451-1457

Date de préparation
20 février 2007

Distribué par:
Prempharm Inc. 1-800-270-2298
Toronto, Canada M8Z 2S6

Numéro de contrôle: 112003

NOM DU MÉDICAMENT

PhosLo

Acétate de calcium
Comprimés de 667 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Chélateur des phosphates

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Lorsque pris avec les repas, PhosLo (acétate de calcium) se lie aux phosphates alimentaires pour former le phosphate de calcium insoluble qui est éliminé dans les selles. PhosLo est hautement soluble au pH neutre, permettant ainsi au calcium de se lier facilement au phosphates dans l'intestin grêle proximal. L'acétate de calcium est un chélateur des phosphates plus efficace que les autres sels de calcium. Quand il y a liaison des phosphates dans le lumen intestinal, le calcium disponible pour l'absorption diminue, réduisant ainsi le risque d'hypercalcémie chez ces patients.

L'absorption du phosphore joue un rôle critique dans le développement des maladies métaboliques des os chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. La rétention des phosphates joue un rôle clé dans le développement de l'hyperparathyroïdie secondaire associée à l'ostéodystrophie et à la calcification des tissus mous. La majorité des patients atteints d'insuffisance rénale avancée (taux de filtration glomérulaire de moins de 30 ml/min) présentent une rétention de phosphates accompagnée d'hyperphosphatémie.

Le taux d'élimination des phosphates par manipulation diététique ou dialyse ne suffit pas à prévenir l'hyperphosphatémie chez la plupart des dialysés. Les dialysés absorbent de 40 % à 80% des phosphores alimentaires. Par conséquent, la fraction de phosphate alimentaire absorbé par rapport à la diète doit être réduite. Dans cette mesure, les chélateurs des phosphates sont efficaces pour la plupart des patients atteints d'insuffisance rénale et traités par dialyse.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

PhosLo (acétate de calcium) est indiqué pour le contrôle de l'hyperphosphatémie dans les cas d'insuffisance rénale chronique au stade ultime.

CONTRE-INDICATIONS

PhosLo (acétate de calcium) est contre-indiqué chez les patients souffrant d'hypercalcémie.

MISES EN GARDE

PhosLo (acétate de calcium) ne doit pas être administré en même temps que les suppléments de calcium car cette combinaison peut provoquer le développement d'hypercalcémie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale au stade ultime.

L'hypercalcémie évolutive due à un surdosage de sels de calcium administrés aux patients présentant une déficience rénale chronique pourrait être assez grave pour exiger des mesures d'urgence. L'hypercalcémie chronique peut mener à la calcification vasculaire et d'autres calcifications de tissus mous. La concentration de calcium sérique devrait être vérifiée deux fois par semaine durant la période initiale d'ajustement de la posologie et sur une base régulière par la suite. **Il ne faut pas laisser le produit du calcium sérique et des phosphates (CaXP) excéder $5.33 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$.** L'évaluation radiographique de la région suspecte de l'anatomie peut aider au dépistage précoce de la calcification des tissus mous.

PRÉCAUTIONS

Général :

Le dosage excessif de PhosLo (acétate de calcium) peut entraîner l'hypercalcémie; par conséquent, au début du traitement, durant l'ajustement de la posologie, le calcium sérique devrait être déterminé deux fois par semaine, puis vérifié sur une base régulière par la suite. Advenant que l'hypercalcémie se déclare, la dose devrait être réduite ou le traitement discontinué immédiatement selon la sévérité de l'hypercalcémie. Les sels de calcium ne devraient pas être administrés aux patients prenant de la digitale, car l'hypercalcémie peut précipiter l'arythmie cardiaque. La thérapie aux chélateurs des phosphates devrait toujours commencer par de faibles doses et celles-ci ne devraient être augmentées sans un contrôle minutieux du calcium sérique. Une évaluation de la consommation quotidienne de calcium alimentaire devrait être faite initialement et celle-ci doit être ajustée au besoin. Le phosphore sérique doit également être déterminé périodiquement.

Grossesse :

L'innocuité et l'efficacité de PhosLo (acétate de calcium) n'ont pas encore été déterminées chez les femmes enceintes; par conséquent, PhosLo (acétate de calcium) ne devrait être prescrit durant la grossesse que si les bienfaits l'emportent sur les risques potentiels. Aucune étude de reproduction animale n'a été menée avec PhosLo (acétate de calcium); il est donc impossible de préciser si PhosLo (acétate de calcium) peut causer des dommages au fœtus chez les femmes enceintes ou s'il peut affecter la capacité de reproduction.

Enfants :

L'innocuité et l'efficacité de PhosLo (acétate de calcium) n'ont pas été établies chez les enfants.

Interactions médicament-médicament :

PhosLo (acétate de calcium) peut diminuer la biodisponibilité des tétracyclines. PhosLo (acétate de calcium) ne doit pas être pris avec des antiacides en vente libre étant donné le contenu de calcium de ces médicaments.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'effet indésirable le plus fréquent avec PhosLo (acétate de calcium) était l'hypercalcémie, subie par 15 % des patients lors d'essais cliniques. L'hypercalcémie légère ($\text{Ca} > 2.63 \text{ mmol/L}$) peut être asymptomatique ou se manifester sous forme de constipation, anorexie, nausée et vomissement. L'hypercalcémie plus grave ($\text{Ca} > 3 \text{ mmol/L}$) est associée à la confusion, le délire, la stupeur et le coma. La concentration de calcium sérique doit être vérifiée et la dose ajustée en conséquence. Diminuer la concentration de calcium du dialysat pourrait réduire l'incidence et la gravité de l'hypercalcémie provoquée par PhosLo (acétate de calcium).

Lors d'essais cliniques, 7 % des patients ont souffert de nausée (y compris les vomissements) et de troubles gastro-intestinaux durant la thérapie au PhosLo (acétate de calcium). Bien souvent, la cause en était l'hypercalcémie.

Les effets à long terme de PhosLo (acétate de calcium) sur la progression de la calcification vasculaire ou des tissus mous n'ont pas été établis.

Information à être fournie au patient par le médecin :

Le patient doit être informé quant à l'importance de se conformer aux directives posologiques, d'adhérer aux instructions concernant son régime alimentaire et d'éviter l'usage d'antiacides en vente libre. Les patients doivent être renseignés par rapport aux symptômes de l'hypercalcémie (Voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

L'administration de doses de PhosLo (acétate de calcium) supérieures à la posologie quotidienne peut entraîner des graves cas d'hypercalcémie. (Voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). L'hypercalcémie légère peut facilement être contrôlée en réduisant la dose de PhosLo (acétate de calcium) ou en cessant temporairement la thérapie. L'hypercalcémie grave peut être traitée par hémodialyse chronique et en discontinuant PhosLo (acétate de calcium).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose initiale recommandée de PhosLo (acétate de calcium) pour le patient dialysé adulte est de 2 comprimés avec chaque repas. La posologie peut être augmentée graduellement pour atteindre une valeur de phosphate sérique inférieure à 1.94 mmol/L , tant qu'il n'y a aucun signe d'hypercalcémie. La plupart des patients requièrent de 3 à 4 comprimés par repas. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être croqués.

MODE DE CONSERVATION

PhosLo (acétate de calcium) peut être conservé à température ambiante contrôlée (15° – 30°C).

PRÉSENTATION

Sous forme de comprimé administré par voie orale. Chaque comprimé rond (étampé « BRA200 ») contient 667 mg d'acétate de calcium USP, équivalent à 169 mg de calcium et 10 mg du liant inerte, polyéthylèneglycol 8000 NF. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être croqués.

DIN 02229437 Flacons de 200

INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse :

Acétate de calcium, USP. L'acétate de calcium utilisé est une poudre blanche, anhydre; $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$; MW = 158,17 grammes. Solubilité de 37,4 % à 0°C. Le pH d'une solution de 2 g dans 40 ml d'eau est de 6,3 – 9,6.

Composition :

Chaque comprimé rond (étampé « BRA200 ») contient 667 mg d'acétate de calcium USP, équivalent à 169 mg (8,45 mEq) de calcium, 10 mg du liant inerte, polyéthylèneglycol 8000 NF et 0,8 mg du lubrifiant inerte du comprimé, huile minérale.

Stabilité et mode de conservation :

Le produit demeure stable pendant au moins deux ans. PhosLo (acétate de calcium) devrait être conservé à température ambiante contrôlée (15° – 30°C).

Disponibilité et formes posologiques :

Sous forme de comprimé administré par voie orale. Chaque comprimé rond (étampé « BRA200 ») contient 667 mg d'acétate de calcium USP (anhydre; $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$; MW = 158,17 grammes) équivalent à 169 mg de calcium et 10 mg du liant inerte, polyéthylèneglycol 8000 NF.

INFORMATION POUR LE PATIENT

Le patient doit être informé quant à l'importance de se conformer aux directives posologiques, d'adhérer aux instructions concernant son régime alimentaire et d'éviter l'usage d'antiacides en vente libre. Les patients doivent être renseignés par rapport aux symptômes de l'hypercalcémie (Voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

PHARMACOLOGIE

L'effet pharmacologique de l'ingestion orale d'acétate de calcium avec un repas est la liaison avec et l'excrétion fécale des phosphates alimentaires (sous forme de phosphate de calcium).

Ceci mène à une réduction d'absorption des phosphates et peut prévenir ou corriger l'hyperphosphatémie chez les patients souffrant de troubles rénaux au stade ultime. La chélation des phosphates *in vivo* peut se définir dans la pratique comme étant le niveau d'inhibition d'absorption de phosphates par un chélateur des phosphates. Pour que l'agent liant soit efficace *in vivo*, il doit précipiter le phosphate vers un site gastro-intestinal proximal à celui de l'absorption des phosphates. Chez les humains, l'absorption des phosphates se produit principalement dans l'intestin grêle. Dans la première partie de ce segment, le débit gastrique extrêmement acide est neutralisé. Une des principales différences entre l'acétate de calcium et le carbonate de calcium est la plus grande solubilité de l'acétate de calcium au pH neutre. Par conséquent, la supériorité expérimentalement observée de l'acétate de calcium en tant que chélateur des phosphates est probablement due à sa plus grande solubilité et, par le fait même, sa plus grande disponibilité à lier les phosphates aux ions calciques de l'acétate de calcium dans la première partie de l'intestin grêle.

L'absorption de calcium est inversement corrélée à la chélation des phosphates. *In vivo*, le carbonate de calcium est associé à des niveaux plus élevés d'absorption de calcium que l'acétate de calcium et à une plus faible liaison des phosphates. Le Dr John Fordtran, de l'Université Baylor, a étudié l'innocuité de l'acétate de calcium pour contrôler l'absorption des phosphates chez 6 volontaires atteints d'insuffisance rénale au stade ultime. L'étude a été menée en double aveugle cross-over (croisée) dans le but de mesurer l'absorption de phosphate et de calcium après l'ingestion d'un repas au contenu défini de phosphate et de calcium.

Les sujets ont été traités avec 50 mEq de calcium, sous forme d'un de deux composés de calcium (acétate de calcium ou carbonate de calcium), ou de placebo administrés avec le repas. Dans cette étude, les patients ont suivi un protocole rigoureux exigeant que leur appareil gastro-intestinal soit nettoyé par lavage gastro-intestinal. Quatre heures plus tard, ils ont ingéré un repas au contenu défini de calcium et de phosphate accompagné de chélateur des phosphates. Douze heures après le repas, l'intestin des sujets fut nettoyé par un deuxième lavage. L'effluent rectal de ce lavage et toute selle excrétée depuis le repas ont été analysés pour établir leur contenu de phosphate et de calcium. Cette même procédure a été répétée un autre jour en omettant le repas témoin dans le but d'obtenir une évaluation des phosphates et du calcium, présent dans l'effluent rectal, non attribuables au repas ingéré. Les chélateurs des phosphates étaient l'acétate de calcium, le carbonate de calcium ou le placebo (en essai cross-over [croisé]).

Les résultats ont démontré que l'acétate de calcium s'avérait un chélateur des phosphates alimentaires sensiblement supérieur au carbonate de calcium ou au placebo. On a donc conclu que la dose d'acétate de calcium cliniquement suffisante pour contrôler les niveaux de phosphate sérique chez les patients souffrant d'insuffisance rénale au stade ultime serait probablement plus faible que dans le cas du carbonate de calcium.

Des études supplémentaires ont démontré que pour que la liaison avec les phosphates soit efficace, l'acétate de calcium doit être pris avec un repas. Les auteurs ont également démontré que le médicament peut être ingéré avant ou après le repas ou peut être divisé (une moitié avant et l'autre moitié après) avec une efficacité équivalente de chélation des phosphates.

TOXICOLOGIE

L'usage proposé d'acétate de calcium en tant que chélateur des phosphates chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stage ultime est basé sur une posologie de 6 à 12 grammes de médicament par jour, composé de 1,5 à 3 grammes de calcium et de 4,5 à 9 grammes d'acétate. À 6 grammes, cela équivaut à l'ingestion de 5 tasses de lait et de 5 cuillérées à table de vinaigre [mais sans le contenu acide (H⁺)].

Le bas niveau de toxicité orale du composé a été bien établi. Par exemple, chez le rat, le LD₅₀ (dose létale 50) pour une administration orale intense est de 4,28 grammes par kilogramme. L'équivalence obtenue par extrapolation est d'environ 300 grammes pour une personne de 70 kg.

Toxicité aiguë :

Rat Oral: La toxicité orale aiguë de l'acétate de calcium chez les rats a été définie par Smyth, et al, dans le cadre d'une importante étude pour établir l'éventail de cette toxicité. Un dosage d'une concentration de 0,1 mg par millilitre a été administré aux rats sous forme de lavage. Le LD₅₀, basée sur la forme hydratée du sel, était de 4,28 g/kg avec une marge de 3,86 à 4,76. Par extrapolation, de cette dose équivaut environ 300 grammes pour une personne de 70 kg.

Toxicité à long terme :

Rat Oral: Les effets de l'exposition de 25 animaux à des concentrations d'acétate de calcium alimentaire pendant 28 jours (environ 1,5 g/kg/jour) ont été évalués lors d'une expérience à long terme (110 semaines) par Poirier, et al. Ces observations ont été faites conjointement à une étude sur les effets de l'acétate de calcium sur la carcinogénicité du chlorure de cadmium. Aucune différence importante n'a été observée dans les courbes de croissance ou les poids corporels entre les animaux contrôlés et les animaux traités à l'acétate de calcium. L'autopsie des tissus, effectuée de un à deux ans après avoir été soumis à un régime d'un mois, n'a révélé aucune différence significative pouvant être associée avec l'acétate de calcium.

Les effets, chez les rats, d'une exposition continue à l'acétate de calcium par régime alimentaire oral à long terme (18 mois), ont été évalués par Kasprzak, et al. Ces effets ont été observés au cours d'une étude sur l'interaction entre le calcium et le plomb sur la carcinogénicité rénale. Le régime alimentaire expérimental contenait 3% d'acétate de calcium monohydraté pour fournir une dose de 1,55 g/kg/jour. Le niveau posologique équivalent chez l'homme serait d'environ 100 grammes.

Des 30 animaux qui ont reçu le régime témoin, tous survécurent jusqu'à 58 semaines et 29 survécurent jusqu'à 79 semaines. Des 30 animaux ayant reçu de l'acétate de calcium, 29 survécurent jusqu'à 58 semaines et 27 jusqu'à 79 semaines. Le taux de croissance des animaux qui avaient reçu de l'acétate de calcium était légèrement plus lent que celui des animaux sur le régime témoin. Cette différence est devenue significative à 4 semaines ($p < 0,05$).

Au terme de 79 semaines, on a observé une différence de 7 % dans le poids corporel entre les groupes. L'absorption d'acétate de calcium n'avait aucun effet important sur les poids des reins et du foie, ni sur l'incidence accrue de tumeurs.

CANCÉROGÉNÉCITÉ

Les études de toxicité à long terme suivantes fournissent également des données se rattachant à la carcinogénéicité.

Études de toxicité chronique à l'acétate de calcium

Espèces	Route	Posologie	Durée	Réf.
Souris	I.P.	72 mg/kg	3X/semaine/ 8 semaines	76
Rat	Oral	1,5 g/kg/jour	28 jours	62
Rat	Oral	1,5 g/kg/jour	18 mois	42

MUTAGÉNÉCITÉ

Aucune étude n'a été effectuée sur les propriétés mutagènes étant donné que l'acétate de calcium est « généralement reconnu comme étant sécuritaire » d'après le *Code of Federal Regulations* « CFR Title 21, Chapter 1, Part 582 », et parce que la dose orale recommandée se situe à l'intérieur des valeurs retrouvées dans une alimentation normale.

REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

Aucune étude de reproduction des segments I, II ou III n'a été effectuée étant donné que l'acétate de calcium est « généralement reconnu comme étant sécuritaire » d'après le *Code of Federal Regulations* « CFR Title 21, Chapter 1, Part 582 », et parce que la dose orale recommandée se situe à l'intérieur des valeurs retrouvées dans une alimentation normale.

POTENTIEL DE DÉPENDANCE

Aucune étude sur le potentiel de dépendance n'a été effectuée étant donné que l'acétate de calcium est « généralement reconnu comme étant sécuritaire » d'après le *Code of Federal Regulations* « CFR Title 21, Chapter 1, Part 582 », et parce que la dose orale recommandée se situe à l'intérieur des valeurs retrouvées dans une alimentation normale.

Fabriqué pour :

Fresenius Medical Care North America
Waltham, MA 02451

RÉFÉRENCES

1. ALFREY AC, LEGENNDRE GR, and KAEHNY WD. 1976. Dialysis encephalopathy syndrome. *N. Eng. J. Med.* 294:184-188.
2. APPLETON GVN, DAVIES PW, BRISTOL JB, and WILLIAMSON RNC. 1987. Inhibition of intestinal carcinogenesis by dietary supplementation with calcium. *Br. J. Surg.* 74:523-525.
3. APPLETON GVN, BRISTOL JB, and WILLIAMSON RNC. 1986. Increased dietary calcium and small bowel resection have opposite effects on colonic cell turnover. *Br. J. Surg.* 73:1018-1021.
4. ARENA JM and DREW RH (eds). 1986. Poisoning: Toxicology. Symptoms. Treatments. Charles C. Thomas, Illinois. pp. 539-541.
5. BAKIR AA, HRYHORCZUK DO, BERMAN E, and DUNEA G. 1986. Acute fatal hyperaluminemic encephalopathy in undialyzed and recently dialyzed uremic patients. *ASAIO Trans.* 32:171-176.
6. BELIZAN JM, VILLAR J, PINEDA O, GONZALES AE, SAINZ E, GARRERA G, and SIBRIAN R. 1983. Reduction of blood pressure with calcium supplementation in young adults. *J. Am. Assoc.* 249:1161-1165.
7. BERKOW R, (Ed) 1982. The Merck Manual. Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, NJ. pp. 1515-1529.
8. BIERENBAUM ML, FLEISCHMAN AI, and RAICHELSON RI. 1972. Long term human studies on the lipid effects of oral calcium. *Lipids.* 3:202-206.
9. BIERENBAUM ML, WOLF E, BISGEIER G, and MAGINNIS WP. 1988. Dietary calcium: A method of lowering blood pressure. *Am. J. Hypertens.* 1:149S-152S.
10. BO-LINN GW, DAVIS GR, BUDDRUS DJ, MORAWSKI SG, SANTA ANNA C, and FORDTRAN JS. 1984. An evaluation of the importance of gastric acid secretion in the absorption of dietary calcium. *J. Clin. Invest.* 73:640-647.
11. BRICKER NS, SLATOPOLSKY E, REISS E, and AVIOLI LV. 1969. Calcium, phosphorus, and bone in renal disease and transplantation. *Arch. Intern. Med.* 123:543-553.
12. BRICKER NS. 1970. On the pathogenesis of the uremic state. *N. Eng. J. Med.* 286:1093-1099.
13. CARLSON LA, OLSSON AG, ORO L, and ROSSNER S. 1971. Effects of oral calcium upon serum cholesterol and triglycerides in patients with hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 14:391-400.

14. COLE VV, HARNED BK, and HAFKESBRING R. 1941. The toxicity of strontium and calcium. *Pharm. Exp. Therap.* 71:1-5.
15. COLTON T. 1974. Statistics in Medicine. Little, Brown and Co. Boston, MA.
16. Consensus Conference. 1984. Osteoporosis. *JAMA.* 252: 799-802.
17. DAVENPORT HW. 1971. Physiology of the Digestive System. 3rd Edition Year Book Medical Publishers, Chicago, IL.
18. DAVIS GR, SANTA ANA CA, MORAWSKI SG, and FORDTRAN JS. 1980. Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption and secretion. *Gastroenterology* 78:991-995.
19. DAVIS SS, HARDY JG, and FARA JW 1986. Transit of pharmaceutical dosage forms through the small intestine. *Gut* 27: 886-892.
20. DRENICK, EJ. 1961. The influence of ingestion of calcium and other soap-forming substances on fecal fat. *Gastroenterology* 41:242-244.
21. DUPRE J, STILLER CR, and GENT M. 1987. Management of hyperphosphatemia in renal dialysis patients. *Lancet* 1:633-634.
- 21a. EMMETT M, SIRMON MD, KIRKPATRICK WG, NOLAN CR, SCHMITT GW, and CLEVELAND MvB. 1991. Calcium acetate control of serum phosphorous in hemodialysis patients. *Am. J. Kid. Dis.* 17:544-550.
22. FISK CH and SUBBAROW Y. 1925. The colorimetric determination of phosphorous. *J. Biol. Chem.* 66:375-400.
23. FORDTRAN JS and LOCHLEAR TW. 1966. Ionic constituents and osmolality of gastric and small-intestinal fluids after eating. *Am. J. Dig. Dis.* 11:503-521.
24. FORDTRAN JS and LOCHLEAR TW. 1966. Ionic constituents and osmolality of gastric and small-intestinal fluids after eating. *Am. J. Dig. Dis. (New Series)* 11:503-519.
25. FOURNIER A, MORINIERE P, LUC SEBERT J, DKHISSI H, ATIK A, LEFLON P, RENAUD H, GUERIS J, GREGOIRE I, IDRISSE A, and GARABEDIAN M. 1986. Calcium carbonate, an aluminum-free agent for control of hyperphosphatemia, hypocalcemia, and hyperparathyroidism in uremia. *Kidney Int.* 29(suppl 18):S114-S119.
26. FROMET DN, MOLITORIS BA, and ALFREY AA. 1989. Mechanism of enhanced gastrointestinal absorption of aluminum by citrate. *Kidney Int.* 35:395 (abstract).
27. GARLAND C, BARRETT-CONNER E, ROSSOF AH, SHEKELLE RB, CRIQUI MH, and PAUL O. 1985. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: A 19 year prospective study in men. *Lancet* 1:307-309.

28. GARLAND CF and GARLAND FC. 1980. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int. J. Epidemiol.* 9:227-231.
29. GLANTZ SA. 1981. Primer of Biostatistics. McGraw-Hill, New York, NY.
30. GLEASON MN, GOSSELIN RE, HODGE HC, and SMITH RP. 1969. Clinical Toxicology of Commercial Products, 3rd Edition. Williams and Wilkins Co., Baltimore, MD.
31. GRIESSEN M, SPEICH PV, INFANTE F, BARTHOLDI P, COCHET B, DONATH A, COURVOISIER B, and BONJOUR JPH. 1969. Effect of absorbable and nonabsorbable sugars on intestinal calcium absorption in humans. *Gastroenterology* 96:769-775.
32. GROBBEE DE and HOFMAN A. 1986. Effect of calcium supplementation on diastolic pressure in young people with mild hypertension. *Lancet* 2:703-707.
33. GUYTON, AC. 1986. Textbook of Medical Physiology. W.B. Saunders Co.
34. HENNING S H, MICHAEL D, CHENG C, STEINERT P, HOLBROOK K, and YUSPA S. 1980. Calcium regulation of growth and differentiation of mouse epidermal cells in culture. *Cell* 19:245-254.
35. HODSMAN AB, SHERRARD DJ, ALFREY AC, OTT S, BRICKMAN S, MILLER NL, MALONEY NA, and COBURN JW. 1982. Bone aluminum and histomorphologic features of renal osteodystrophy. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 54:539-546.
36. Home and Garden Bulletin No. 72. 1977. Nutritive Value of Foods. Agricultural Research Service, USDA.
37. Intentionally left blank.
38. IND #30, 080. 1987. "Calcium Acetate". Braintree Laboratories, Inc.
39. INGLIS JK. 1980. Introduction to Laboratory Animal Science and Technology. Pergamon Press, Oxford, UK
40. JAFFE LF. 1982. Eggs are activated by a calcium explosion: Carcinogenesis may involve calcium adaptation and habituation. In: Ions, Cell Proliferation and Cancer. Boynton AL, McKeehan WL, and Whitfield JF (eds). Academic Press, New York, NY.
41. KASPRZAK KS, QUANDER RV, and POIRIER LA. 1985. Effects of calcium and magnesium salts on nickel subsulfide carcinogenicity in Fisher rats. *Carcinogenesis* 6:1161-1166.
42. KASPRZAK KS, HOOVER KL, and POIRIER LA. 1985. Effects of dietary calcium acetate in lead subacetate carcinogenicity in kidneys of male Sprague Dawley rats. *Carcinogenesis* 6:279-282.

43. KASPRZAK KS and WAALKES MP. 1986. The role of calcium, magnesium, and zinc in carcinogenesis. In: Essential Nutrients in Carcinogenesis. Poirier LA, Newburne PM, and Pariza MW (eds). Plenum Press, New York, NY
44. KASPRZAK KS and POIRIER LA. 1983. Effects of calcium, magnesium and sodium acetates on tissue distribution on nickel (II) in strain A mice. In: Chemical Toxicology and Clinical Chemistry of Metals. Brown SS and Savory J (eds). Academic Press, New York, NY.
45. KASPRZAK KS and POIRIER LA. 1985. Effects of calcium (II) and magnesium (II) on nickel (II) uptake and stimulation of thymidine incorporation into DNA in the lungs of strain A mice. *Carcinogenesis* 6:1819-1821.
46. KASPRZAK KS, POIRIER LA. 1985. Effects of calcium and magnesium acetates on tissue distribution of carcinogenic doses of cadmium in Wistar rats. *Toxicology* 34:221-230.
47. LARSON EA, ASH SR, WHITE JL, and HEM SL. 1986. Phosphate binding gels: Balancing adsorption and aluminum toxicity. *Kidney Int.* 29:1131-1135.
48. LEHNINGER AL. 1975. Biochemistry. Worth Publishers, New York, NY.
49. LEVENSON R, HOUSMAN D, and CANTLEY L. 1980. Amiloride inhibits murine erythroleukemia cell differentiation; Evidence for Ca⁺⁺ requirement for commitment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 77:5948-5952.
50. LEWIS RJ. 1979. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare.
51. LIPKIN M and NEWMARK H. 1985. Effects of added dietary calcium on colonic epithelial-cell proliferation in subjects at high risk for familial colonic cancer. *N. Eng. J. Med.* 313:1381-1384.
52. MCCARRON DA. 1985. Dietary calcium in the pathogenesis and therapy of human and experimental hypertension. In: Calcium in Biological Systems. Rubin RP, Weiss GB, and Putnet JW, Jr. (eds). Plenum Press, New York, NY. pp. 561-568.
53. Intentionally left blank.
54. MISCHER MG, MOLITORIS BA, and ALFREY AA. 1989. Calcium citrate markedly augments aluminum absorption in man. *Kidney Int.* 35:399 (abstract).
55. MILLIKIN GA, and JOHNSON DE. 1984. Analysis of Messy Data. Volume I: Designed Experiments. Lifetime Learning Publications. Belmont, CA.
56. NELSON RL, TANURE JC, and ANDRIANOPOULOS G. 1987. The effect of dietary milk and calcium on experimental colorectal carcinogenesis. *Dis. Colon Rectum.* 30:947-949.

57. NEWMARK HL, WARGOVICH MJ, and BRUCE WR. 1984. Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: A hypothesis. *J. Natl. Cancer Inst.* 72:1323-1325.
58. NOBUHARA Y, TAKEUCHI K, and OKABE S. 1986. Vinegar is a dietary irritant to the rat gastric mucosa. *Jpn. J. Pharmacol.* 41:101-108.
- 58a. NOLAN CR, CALIFANO JR, and BUTZIN CA. 1990. Influence of calcium acetate or calcium citrate on intestinal aluminum absorption. *Kidney Int.* 38:937-941.
59. PENCE BC and BUDDINGH F. 1988. Inhibition of dietary fat-promoted colon carcinogenesis in rats by supplemental calcium or vitamin D3. *Carcinogenesis* 9:187-190.
60. PIERIDES AM, EDWARDS WG, CULLUM UX, MCCALL JT, and ELLIS HA. 1980. Hemodialysis encephalopathy with osteomalacic fractures and muscle weakness. *Kidney Int.* 18:115-124.
61. POIRIER LA, THEISS JC, ARNOLD JC, ARNOLD LJ, and SKIMKIN MB. 1984. Inhibition by magnesium and calcium acetates of lead subacetate and nickel acetate induced lung tumors in strain A mice. *Cancer Res.* 44:1520-1522.
62. POIRIER LA, KASPRZAK KS, HOVER KL, and WENK KL. 1983. Effects of calcium and magnesium acetates on the carcinogenicity of cadmium chloride in Wistar rats. *Cancer Res.* 43:4575-4581.
63. RAMIREZ JA, EMMETT M, WHITE MG, FATHI N, SANTA ANA C, MORAWSKI SG, and FORDTRAN JS. 1986. The absorption of dietary phosphate and calcium in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 30:753-759.
64. READ NW, MILES CA, FISCHER D, HALGATE AM, KONIE ND, MITCHELL MA, REEVE AM, ROCHE TB, and WALKER M. 1980. Transit of a meal through the stomach, small intestine, and colon in normal subjects and its role in the pathogenesis of diarrhea. *Gastroenterology* 79:1276-1282.
65. RUBIN RP, WEISS GB, and PUTNEY JW. 1985. Calcium in Biological Systems. Plenum Press, New York, NY.
66. RUBINI ME, COBURN JW, MASSRY SG, and SHINABERGER JH. Renal osteodystrophy: Some therapeutic considerations to long-term dialysis and transplantation. *Arch. Intern. Med.* 124:663-669.
67. SCHILLER LR, SANTA ANA CA, SHEIKH M, EMMETT M, and FORDTRAN JS. 1989. Effect of the time of administration of calcium acetate on phosphorous binding. *N. Eng. J. Med.* 320:1110-1113.
68. SHEIKH MS, SANTA ANA CA, NICAR MJ, SCHILLER LR, and FORDTRAN JS. 1987. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. *N. Eng. J. Med.* 317:532-536.

69. SHEIKH MS, MAGUIRE JA, EMMETT M, SANTA ANA CA, NICAR MJ, SCHILLER LR, and FORDTRAN JS. 1989. Reduction of dietary phosphate absorption by phosphorous binders: A theoretical, in vitro and in vivo study. *J. Clin. Invest.* 83:66-73.
70. SCHILLER LR, SANTA ANA CA, SHEIKH MS, EMMETT M, and FORDTRAN JS. 1989. Effect of the time of administration of calcium acetate of phosphorous binding. *N. Eng. J. Med.* 320:1110-1113.
71. SLATOPOLSKY E, WEERTS C, LOPER-HILKER S, NORWOOD K, ZINK M, WINDUS D and DELMEZ J. 1986. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N. Eng. J. Med.* 315:156-161.
72. SLATOPOLSKY E, CAGLAR S, GRADOWSKA L, CANTERBURY JM, REISS E, and BRICKER NS. 1972. On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using "proportional reduction" of dietary phosphorous intake. *Kidney Int.* 2:147-151.
73. SMYTH HF, CARPENTER CP, WEIL CS, POZZANI UC, and STRIEGEL JA. 1962. Range-finding toxicity data: List VI. *Am. Indust. Hyg. Assoc. J.* 23:95-107.
74. SMYTH HF, CARPENTER CP, WEIL CS, POZZANI UC, STRIEGEL JA, and NYCUM JS. 1969. Range-finding toxicity data: List VII. *Am. Indust. Hyg. Assoc. J.* 30:470-476.
75. SNEDECOR GW and COCHRAN WG. 1980. Statistical Methods. Iowa State University Press, Ames, IA.
76. STONER GD, SHIMKIN MB, TROXEL MC, THOMPSON TL, and TERRY LS. 1976. Test for carcinogenicity of metallic compounds by the pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res.* 36:1744-1747.
77. THOMAS ABR and DIETSCHY JM. 1981. Intestinal lipid absorption: Major extracellular and intracellular events. In: Physiology of the Gastrointestinal Tract, Vol. 2. Johnson LR (ed). Raven Press, New York, NY.
78. TRUMP BF and BEREZESKY IK. 1987. Ion regulation, cell injury and carcinogenesis. *Carcinogenesis* 8:1027-1031.
79. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, HEALTH CARE FINANCING ADMINISTRATION. 1986. End Stage Renal Disease Program Highlights.
80. WARGOVICH MJ, ENG VW, NEWMARK HL, and BRUCE WR. 1983. Calcium ameliorates the toxic effect of deoxycholic acid in colonic epithelium. *Carcinogenesis* 4:1205-1207.
81. WARGOVICH MJ, ENG VWS, and NEWMARK HL. 1985. Calcium inhibits the damaging and compensatory proliferative effects of fatty acids on mouse colon epithelium. *Cancer Letters* 23:253-258.

82. WASSERMAN RH. 1981. Intestinal absorption of calcium and phosphorous. Fed. Proc. 40:68-72.
83. WELCH H, PRICE CW, NIELSEN JK and HUNTER AC. 1944. The acute toxicity of commercial penicillin. J. Lab. Clin. Med. 29:809-814.
84. WHITEFIELD JF. 1982. The roles of calcium and magnesium in cell proliferation: An overview. In: Ions, Cell Proliferation and Cancer. Boynton AL, McKeehan WL, and Whitfield JF (eds). Academic Press, New York, NY.
85. WILKINSON R. 1976. Absorption of calcium, phosphate and magnesium. In: Calcium, Phosphate and Magnesium Metabolism. Nordin BEC (ed). Churchill, Livingstone, NY. pp. 36-112.
86. WINER BJ. 1971. Statistical Principles in Experimental Design, 2nd Edition. McGraw-Hill, New York, NY.
87. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 1974. Food additives. Miscellaneous: Calcium acetate, chloride, gluconate and sulfate. In: Toxicological Evaluation of Some Food Additives Including Anticaking Agents, Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers and Thickening Agents. Geneva, Switzerland. pp. 416-416.
88. YACOWITZ H, FLEISCHMAN AI, and BIERENBAUM ML. 1965. Effect of oral calcium upon serum lipids in man. Brit. Med. J. 1:1352-1354.